

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 945 102 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
29.09.1999 Patentblatt 1999/39

(51) Int. Cl.⁶: A61B 5/14

(21) Anmeldenummer: 99102671.7

(22) Anmeldetag: 12.02.1999

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstrecksstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(71) Anmelder:
Dade Behring Marburg GmbH
35001 Marburg (DE)

(72) Erfinder: Kraus, Michael Dr.
35041 Marburg (DE)

(30) Priorität: 13.03.1998 DE 19811017

(54) **Neues Verfahren zur Bestimmung von Plasmaproteinen und Faktoren der Hämostase sowie ein neues, implantierbares Messgerät**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft eine diagnostische Vorrichtung zur Bestimmung von analytischen Parametern, die im wesentlichen besteht aus einer Mehrzahl von identischen und/oder unterschiedlichen Meßeinheiten zur Bestimmung eines analytischen Parameters in den ein Signal erzeugt wird, das in einem

bestimmten Verhältnis zu der zu bestimmenden Größe steht und das durch geeignete Maßnahmen auf einen außerhalb des Körpers befindlichen Empfänger übertragen wird.

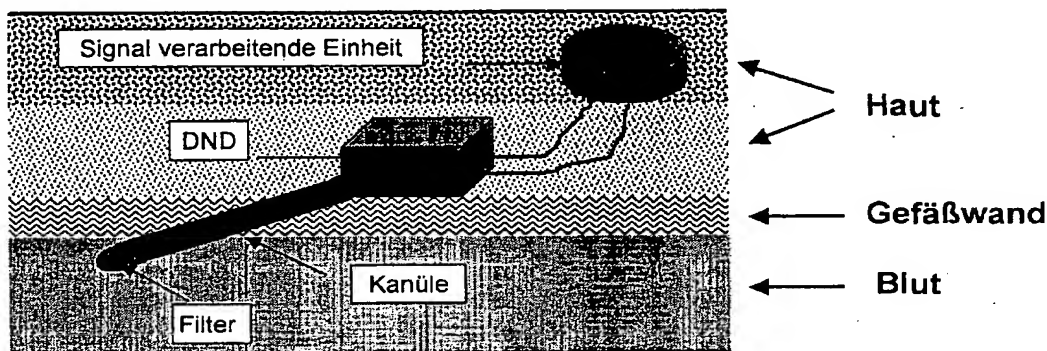


Fig. 1 Kurzbeschreibung des Gerätes zur in vivo Diagnostic

EP 0 945 102 A2

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine diagnostische Vorrichtung zur Bestimmung von analytischen Parametern, die im wesentlichen besteht aus einer Mehrzahl von identischen und/oder unterschiedlichen Meßeinheiten zur Bestimmung eines analytischen Parameters in denen ein Signal erzeugt wird, das in einem bestimmten Verhältnis zu der zu bestimmenden Größe steht und das durch geeignete Maßnahmen auf einen außerhalb des Körpers befindlichen Empfänger übertragen wird.

[0002] Implantierbare diagnostische Vorrichtungen wurden bereits beschrieben, z. B. als Bestandteile von implantierbaren Insulinpumpen. Im wesentlichen bestehen solche Vorrichtungen aus einer implantierbaren Meßkammer, in der ein Biosensor ein analytisches Signal erzeugt, welches seinerseits zur Steuerung der Insulinpumpe dient. Diese Vorrichtungen müssen periodisch ausgetauscht werden, wenn der Insulinvorrat erschöpft ist. Da dieser Austausch relativ häufig stattfindet, ist das Austauschintervall häufig kürzer als die Standzeit der Biosensoren.

[0003] Nachteilig bei den bisherigen Verfahren und wahrscheinlich auch ein Grund, warum die bisher Verfahren zur Glukosebestimmung in Zusammenhang mit Insulinpumpen nicht auf weitere Parameter übertragen worden sind, ist das Problem, das entstehen würde, wenn die Biosensoren über einen längeren Zeitraum mit Blut in Kontakt sind und dann ihre Funktion durch Ablagerungen, wie z. B. Fett- oder Proteinhaltige Ablagerungen (Gerinnsel) beeinträchtigt oder gar unmöglich gemacht wird.

[0004] Insbesondere Verfahren zur Bestimmung von Gerinnungsparametern, die naturgemäß oft mit einer Gerinnsel-Bildung einhergehen, werden als nicht aussichtsreich betrachtet.

[0005] Die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe bestand darin, eine diagnostische Vorrichtung zu schaffen, die es ermöglicht, die Intervalle zwischen den Austauschen der Vorrichtungen wesentlich zu verlängern.

[0006] Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäße Vorrichtung sowohl als Einzelmeßkammer, als auch in einer mehrere Meßkammer enthaltende Vorrichtung vorteilhafterweise zur Bestimmung von Gerinnungsparametern eingesetzt werden kann.

[0007] Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht somit aus einer oder mehreren Meßkammern, die ihrerseits im wesentlichen aus drei Teilen besteht und zwar der eigentlichen Meßkammer, einer daraus hervorstechenden Kanüle, die ihrerseits in ein Gefäß ragt, in dessen Flüssigkeitsvolumen der analytische Parameter nachgewiesen werden soll. Ferner gehört zu jeder Meßkammer - oder auch zu allen Meßkammern gemeinsam - eine Signalübertragungseinheit. Das gefäßseitige Ende der Kanüle kann vorteilhafterweise durch einen

Filter abgeschlossen werden, der den Durchtritt der Analyten erlaubt aber Zellen zurückhält. Die Kanülen sind ferner mit einer Verschußklappe versehen, die durch Einwirkung eines extrakorporalen Signals betätigt werden kann.

[0008] Die diagnostische Vorrichtung ist vorteilhafterweise zusätzlich mit einer Vorrichtung zur Speicherung der Meßsignale versehen, die dann bei Bedarf abgerufen werden können.

[0009] Eine bevorzugte Ausführungsform der Meßkammer ist in der Abbildung 2 dargestellt.

[0010] Vorteilhafterweise wird eine Mehrzahl dieser Meßkammern zu einer diagnostischen Vorrichtung zusammengefaßt, wobei die Anzahl der Einzelmeßkammern bevorzugterweise 20 bis 50 beträgt. Die Zahl als solche ist unkritisch, geht man von einer Bestimmung pro Woche aus, so erscheint eine Anzahl von 50 ± 10 besonders vorteilhaft, da in diesem Fall ein Austausch pro Jahr ausreichend ist.

[0011] Das erfindungsgemäße Verfahren und Gerät kann sowohl für Durchflußmessungen als auch für Einzelbestimmungen ausgerüstet werden. Durch die Möglichkeit der kontaktlosen Signalübertragung kann es vorteilhafterweise sowohl bei stationären als auch ambulanten Patienten ohne eine zusätzliche Einschränkung der Beweglichkeit der Patienten eingesetzt werden. Die Arten der Signalübertragung sind dem Fachmann an sich bekannt. Der Aufbau einer Ausführungsform des Gerätes ist in Fig. 1 dargestellt. Der Aufbau einer speziellen Meßkammer ist in Fig. 2 A dargestellt. Die Herstellung ausreichend kleiner Meßkammern ist mit den dem Fachmann an sich bekannten Verfahren möglich.

[0012] Von besonderer Bedeutung ist der Verschuß der Meßkammern. Hier können vorteilhafterweise magnetisch betätigbare Verschußklappen, die 2 feste Zustände einnehmen können (flip-flops) eingesetzt werden. In Fig. 2 B ist eine Anordnung von mehreren Meßkammern dargestellt. Die Lichtzufuhr zu den einzelnen Meßkammern kann dabei z.B. entweder über entsprechend kleine, für jede Meßkammer separat angeordnete Lichtquellen, z.B. Leuchtdioden, oder über entsprechende Lichtleiter erfolgen.

[0013] Vorteilhafterweise enthält jede Meßkammer das oder die für die Reaktion notwendige Reagenz(ien), z.B. Thromboplastin für eine PT(Thromboplastin-Zeit, "prothrombin time) Bestimmung. Mit den üblichen in der Gerinnung angewandten Bestimmungsverfahren ist die erfinderische Technologie schwierig zu verwirklichen. Vorteilhafterweise wird eine neue Technologie angewendet, die im folgenden beschrieben wird.

[0014] So können z. B. Singlett-Sauerstoff emittierende Partikel (SSEP), die z. B. in EP 0 515 194 beschrieben werden, verwendet werden. Diese SSEPs werden in der Meßkammer auf eine leitfähige Oberfläche zum Beispiel aus Kohlenstoff aufgebracht zusammen mit den analytischspezifischen Reagenzien. In die Meßkammer ragt eine Lichtquelle, die ein Licht

anstrahlt, das geeignet ist, die SSEPs anzuregen. Wenn eine Gerinnung erfolgt, wird die Beweglichkeit der SSEPs verändert, in der Regel eingeschränkt, dadurch häufen sich SSEPs an der leitfähigen Oberfläche an und es entsteht ein meßbarer Stromfluß (siehe auch Fig. 3).

[0015] Ein analoges Verfahren kann man für immunologische Bestimmungen anwenden, wobei ein spezifischer Bindungspartner auf der leitfähigen Oberfläche immobilisiert ist und durch den Analyten SSEPs, die ebenfalls mit einem, für den Analyten spezifischen Bindungspartner beschichtet sind, in der Nähe der leitfähigen Oberfläche gebunden werden, was wiederum zu einer meßbaren Veränderung des Stromflusses führt.

[0016] Eine vorteilhafte Ausführungsform kann wie folgt ausgeführt sein:

[0017] Ein Gerät, bestehend aus den Elementen einer Meßeinheit, einer Signal verarbeitenden Einheit sowie einer Kanüle wird unter der Haut eingepflanzt, so daß die Kanüle in ein Gefäß ragt. Die Einheiten sind mittels Microtechnologie, wie sie beispielsweise bei der Herstellung integrierter Schaltkreise (Chip-Technologie) verwendet werden hergestellt und dadurch so klein, daß sie mit bekannten endoskopischen Techniken implantiert werden können. Zur Messung wird ein externer Receiver aufgelegt und der Strom zur Messung konduktiv übertragen. Gleichzeitig werden die Meßsignale bzw. Ergebnisse auf den Receiver übertragen und können dort abgefragt werden.

[0018] Die Meßeinheit besteht aus diskreten Meßkammern, die durch Ventile einzeln verschlossen werden können und nur einmalig verwendet werden können, sowie einer Pumpvorrichtung in Verbindung zur Kanüle, sowie ggfs. zu einem Vorratsbehälter mit physiologischer NaCl zum Spülen der Kanüle. Weiterhin enthält die Meßeinheit einen Lichtgenerator, etwa einen Mikrolaser, sowie Stromleitungen zur Ableitung und Verarbeitung des Meßsignals. Die Meßkammer enthält eine miniaturisierte Diode, die über einen Lichtleiter mit dem zentralen Lichtgenerator verbunden ist. In der Meßkammer befinden sich die zum Nachweis des Plasmaproteins bzw. zur Gerinnungsanalytik notwendige Reagenzien. Die Verfahren zur Herstellung der diskreten Bauelemente, wie z. B. Ventile oder Pumpen sind dem Fachmann an sich bekannt.

[0019] Der Nachweis der Reaktion erfolgt über eine neuartige Kombination von Sensitizer-Beads aus der LOCI-Technologie mit einer amperometrisch sensitiven Leiterplatte. Durch Anregung mit Licht werden Sauerstoff-Radikale erzeugt, die auf der Leiterplatte ein meßbares Signal erzeugen. Bei einer Gerinnungsbildung entstehen diese aufgrund der Immobilisierung bevorzugt in Nähe der Leiterplatte. Die freie Lösung kann durch Rührer in Bewegung gehalten werden. Bei immunchemischen Reaktionen sind entsprechende Bindungspartner auf der Oberfläche immobilisiert. Durch die Bindung der Sensitizer-Beads an den nachzuweisenden Analyten, der an den Bindungspartner der

Oberfläche gebunden wird, werden die Sensitizer-Beads in die Nähe der Leiterplatte gebracht, so daß mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Übertragung von Ladung (Sauerstoff-Radikale) erfolgt. Das Meßsignal ist somit der Analyt-Konzentration proportional.

Alternativ können auch gängige Reagenzien des LOCI-Systems, bestehend aus Sensitizer- und Akzeptor-Beads verwendet werden. In der Meßkammer befindet sich dann ein Lichtempfänger anstelle der Leiterplatten.

[0020] Die Signal verarbeitende Einheit enthält einen Rechenprozessor sowie einen Transducer zur Übertragung der Ergebnisse, sowie weitere elektrische Einheiten zum Energieempfang.

[0021] Die Kanüle kann Filter enthalten, die den Ausschluß von zellulären Bestandteilen des Blutes gewährleisten, so daß Plasma zur Analyse verwendet wird. Durch rückwärtiges Spülen mit physiologischer Kochsalzlösung können nach Messung Zugangskanäle, Kanüle und Filter gesäubert werden.

Patentansprüche

1. Diagnostische Vorrichtung zur Bestimmung von analytischen Parametern, die im wesentlichen besteht aus:

a) einer Mehrzahl von identischen und/oder unterschiedlichen Meßeinheit/en (Sensor/en) zur einmaligen oder kontinuierlichen Bestimmungen eines analytischen Parameters, wobei jede der Meßeinheiten in der Lage ist, ein Signal zu erzeugen, das in einem bestimmten Verhältnis zu der zu bestimmenden Größe/Parameter steht,

i) einer Signalübertragungseinheit, die das Signal umsetzt und weiterleitet, und

ii) einer Probenzuführung zur Meßeinheit, dergestalt, daß die Meßeinheit in der Nähe, aber außerhalb eines Blutgefäßes implantiert wird und die Probenzuführung in das betreffende Blutgefäß hineinreicht.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Außenmaß von 400 µl nicht überschreitet, bevorzugterweise 1500 µl, besonders bevorzugterweise 500 µl, ganz besonders bevorzugterweise 300 µl.

3. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der Meßeinheit der Gerinnungsvorgang ausgelöst wird und der Verlauf der Gerinnung durch Verfolgung eines geeigneten Parameters bestimmt wird.

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung aus einer Mehrzahl von Meßeinheiten besteht, die zur Bestimmung desselben Parameters geeignet sind.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung aus einer Mehrzahl von Meßeinheiten besteht, die zur Bestimmung unterschiedlicher Parameter geeignet sind. 5
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß jede Meßeinheit nur einmal verwendet wird. 10
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß jede Meßeinheit solange verwendet wird, solange ihre Funktionsfähigkeit gewährleistet ist. 15
8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Signalerzeugung und/oder Übertragung notwendige Energie durch eine mitimplantierte Batterie, bevorzugterweise einer "offenen" Batterie erzeugt wird. 20
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Signalerzeugung und/oder Übertragung notwendige Energie durch einen externen Transducer zugeführt wird. 25
10. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Signal dadurch erzeugt wird, daß die zubestimmenden Parameter mit Sensitizer-Beads derart reagieren, daß die Sensitizer-Beads parameterabhängig Singlet-Sauerstoff abgeben, der von geeigneten Elektroden gemessen und in ein übertragbares Signal umgesetzt wird. 30
11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Sensitizer-Beads LOCI-beads sind. 35
12. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Bestimmung eines analytischen Parameters. 40
13. Verwendung nach Anspruch 12) wobei der analytische Parameter ein Gerinnungsparameter ist. 45

50

55

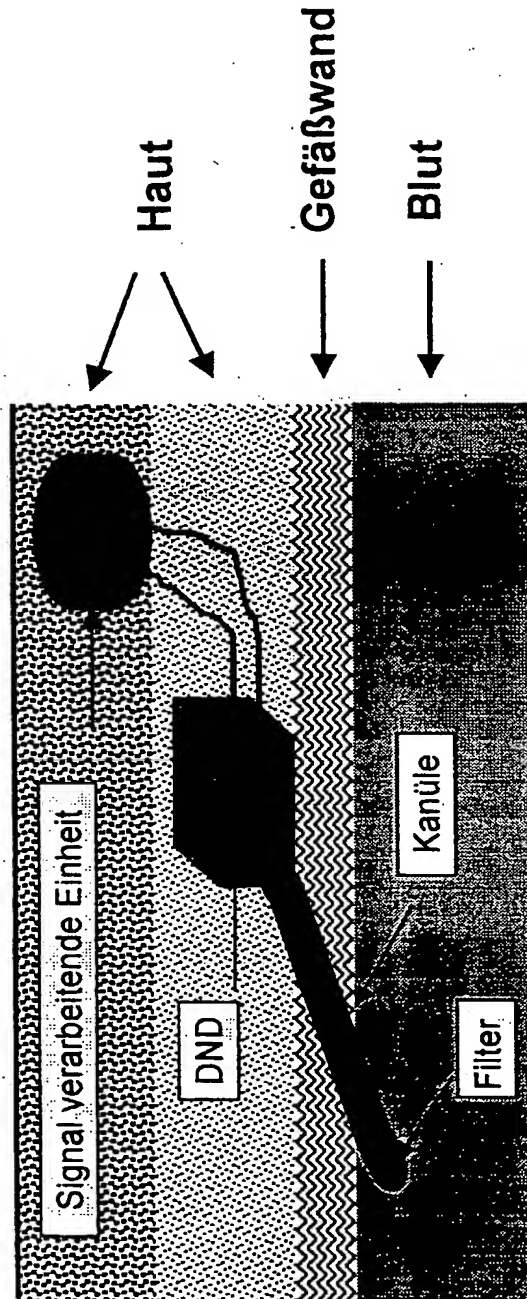


Fig. 1 Kurzbeschreibung des Gerätes zur in vivo Diagnostic

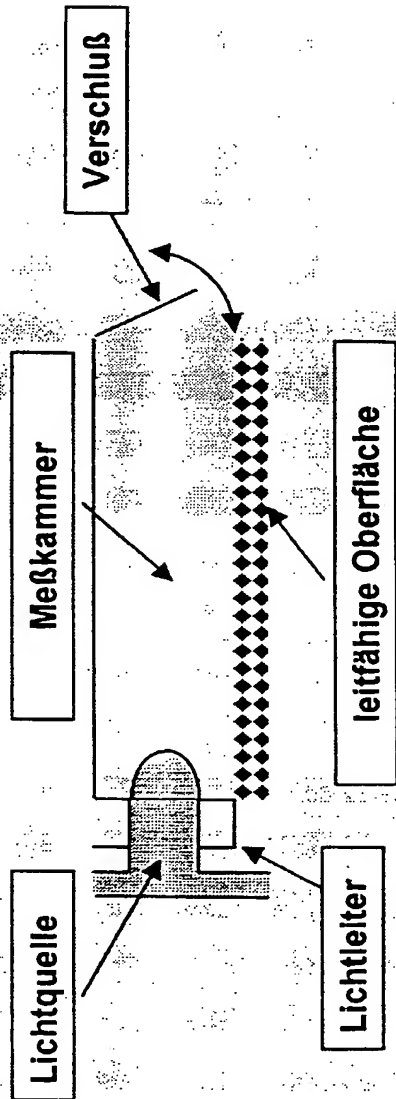


Fig. 2A Querschnitt durch eine Meßkammer

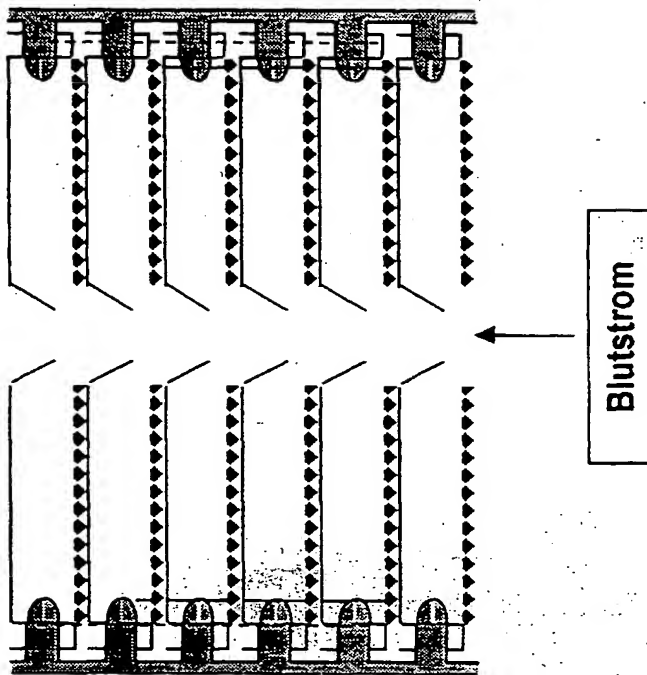


Fig. 2B Querschnitt durch das Meßgerät

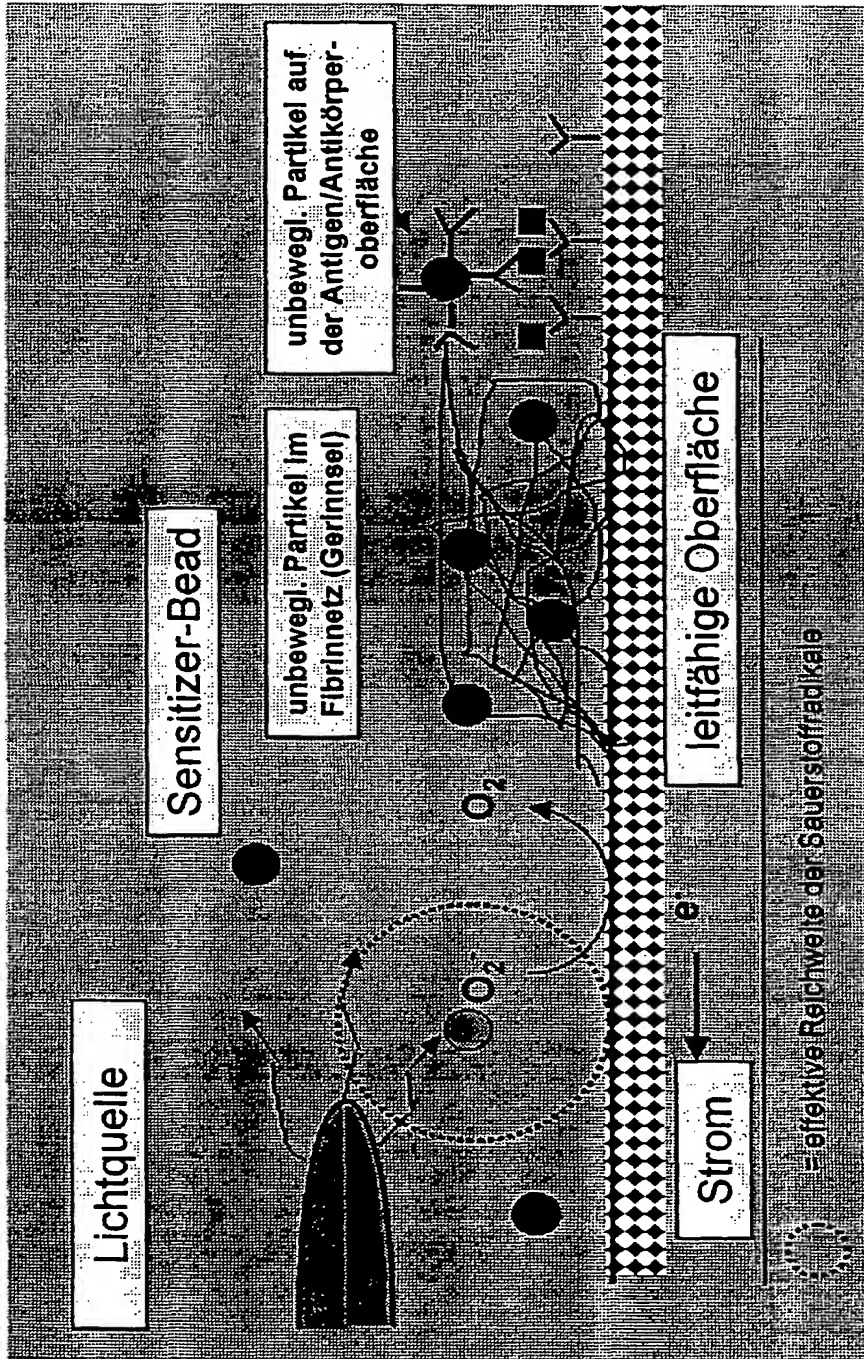


Fig. 3 Darstellung der neuen Sensor-Technologie
(Querschnitt der Meßkammer)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.